

## Editorial Board

Article 105082

[Download PDF](#)

## Discussion

### Rethinking agrochemical safety assessment: A perspective

Fiona Sewell, Dick Lewis, Jyotigna Mehta, Claire Terry, Ian Kimber

Article 105068

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
Agrochemical safety assessment has traditionally relied on the use of animals for toxicity testing, based on scientific understanding and test guidelines developed in the 1980s. However, since then, there have been significant advances in the toxicological sciences that have improved our understanding of mechanisms underpinning adverse human health effects. The time is ripe to ‘rethink’ approaches used for human safety assessments of agrochemicals to ensure they reflect current scientific understanding and increasingly embrace new opportunities to improve human relevance and	農薬の安全性評価は、1980年代に開発された科学的理解と試験ガイドラインに基づき、従来は動物を用いた毒性試験に依存してきた。しかし、それ以降、毒性学が大きく進歩し、ヒトの健康に悪影響を及ぼすメカニズムについての理解が深まりました。今こそ、農薬のヒトに対する安全性評価に用いられるアプローチを「再考」し、現在の科学的理解を反映させるとともに、ヒトとの関連性や予測性を高め、動物への依存を減らすための新たな機会をますます取り入れるべき時である。最終的な目的はパラダイムシフトとグローバルな規制データ要件の見直しを可能にすることであるが、現在の規制の枠組みの中で新しい機会とアプローチを確実に採用し、実施するために今できることはたくさんある。この解説では、ヒトに対する農薬安全性評価を改善するための新しいアプローチを採用するための現在の取り組みと新たな機会をレビューし、さまざまなエンドポイントと取り組み（急性毒性、反復投与毒性試験、発がん性、発生・生殖毒性、曝露駆動型アプローチ、吸入毒性、データモデリングなど）について検討する。安全性評価を改善し、新しい技術を取り入れ、保護目標を損なうことなく動物実験への依存を減らすための現実的な願望が議論されている。

predictivity, and to reduce the reliance on animals. Although the ultimate aim is to enable a paradigm shift and an overhaul of global regulatory data requirements, there is much that can be done now to ensure new opportunities and approaches are adopted and implemented within the current regulatory frameworks. This commentary reviews current initiatives and emerging opportunities to embrace new approaches to improve agrochemical safety assessment for humans, and considers various endpoints and initiatives (including acute toxicity, repeat dose toxicity studies, carcinogenicity, developmental and reproductive toxicity, exposure-driven approaches, inhalation toxicity, and data modelling). Realistic aspirations to improve safety assessment, incorporate new technologies and reduce reliance on animal testing without compromising protection goals are discussed.

Discussion

**Employing an adverse outcome pathway framework for weight-of-evidence assessment with application to the ICH S1B guidance addendum**

Susanne A. Stalford, Alex N. Cayley, Antonio Anax F. de Oliveira

Article 105071

[Purchase PDF](#)

Original	DeepL Translation
Across industry, there is a paradigm shift occurring for carcinogenicity testing, with the focus moving from long term animal studies to alternative approaches. Based on the explorative work done in recent years, the International Council for Harmonization (ICH) recently published a draft addendum to the S1B guidance, which allows for a weight-of-evidence (WoE) assessment to be conducted based on data gathered throughout the pharmaceutical development process and literature to mitigate some testing in rodents if the body of evidence clearly shows undertaking an animal lifetime study would not add value to the risk assessment. While several alternative approaches already exist, and other new approach	産業界では、発がん性試験において、長期間の動物実験から代替アプローチへのパラダイムシフトが起っています。このガイダンスでは、医薬品の開発プロセスや文献を通じて収集されたデータに基づき、証拠の重み付け (WoE) 評価を実施し、動物寿命試験を実施してもリスク評価に付加価値がないことが証拠群から明らかな場合には、ネズミを用いた試験の一部を軽減することが認められています。いくつかの代替アプローチが既に存在し、他の新しいアプローチ方法論 (NAM) も検討されており、これらすべてがこの WoE に貢献することができますが、結論を出すためには、すべての証拠を有意義かつ一貫した方法で組み合わせることが重要です。有害事象パスウェイは、試験と評価の統合的アプローチにおいてエビデンスを整理するための枠組みとして提唱されており、データに文脈を与え、有害事象 (AO) に関する結論を導き出すのに役立つ。このアプローチは、AO の予測を行う推論方法と組み合わせることができ、ICH S1B の WoE が発がん性を予測するために考慮すべき要因に適用することができる。WoE 評価にこの方法を用いることで、動物発がん性試験を実施することがヒトのリスク評価に価値をもたらすかどうか、また、不必要に動物試験を実施する必要性を軽減するかどうかについて、一貫した科学的に頑健かつ透明性のある判断を行うことが可能となる。

methodologies (NAMs) are being explored, all of which can contribute to this WoE, it is important that all the evidence can be combined in a meaningful and consistent way to reach a conclusion. Adverse outcome pathways have been advocated as a framework for organising evidence in an integrated approach to testing and assessment, which gives context to data and can aid reaching a conclusion as to the adverse outcome (AO). This approach can be combined with a reasoning methodology to give a prediction for an AO and applied to the factors which need to be considered for the ICH S1B WoE to predict for carcinogenicity. Using this approach to the WoE assessment, consistent, scientifically robust, and transparent calls can be made as to whether conducting an animal carcinogenicity study would add value to a human risk assessment and mitigate the need to run animal studies unnecessarily.

Research articleAbstract only

**Correlation between dietary and dislodgeable foliar (DFR) crop residues decline data; A proposed approach to refine non-dietary risk assessment**

Mohamed H. Badawy, Neil Morgan, Kathleen A. Lewis

Article 105049

[Purchase PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p>Pesticide residues in crop plants are routinely measured in an edible commodity or in feed items to determine safe use. Pesticides present as dislodgeable foliar residues (DFR) are measured for use in non-dietary risk assessments where worker, resident and bystander re-entry may lead to contact with the treated foliage. Possible correlations between dietary and DFR residue decline have been investigated considering data from 177 dietary residue trials along with 56 DFR trials from outdoor studies on the same crops besides residue decline data available in the Plant Properties Database (PPDB). The residue studies proved to follow the non-normal distribution and the comparison between <math>DT_{50}</math> of both types of residues for all the active substances revealed</p>	<p>作物植物中の残留農薬は、安全な使用を決定するために、食用商品または飼料中の残留農薬を日常的に測定しています。葉面散布可能残留農薬(DFR)として存在する農薬は、作業員、居住者、傍観者が処理済みの葉に再接触する可能性がある場合、非食事リスク評価で使用するために測定されます。植物特性データベース(PPDB)で公開されている残留性低下データに加えて、同じ作物を用いた屋外試験による56件のDFR試験と177件の食事性残留試験データを用いて、食事性とDFR残留性の相関の可能性を検討した。残留試験は非正規分布に従い、すべての活性物質の両残留物のDT50を比較すると、DFRに比べ食事性残留物の数値平均値は高いことが判明した。食事性残留物試験からの散逸は、調査したほとんどの活性物質でDFR試験の平均値と比較してより高い母平均値を示し、緩やかであることが示された。食事性残留物試験から得られたDT50値は、DFRの保守的な代替DT50として機能する可能性があり、DFR試験の期間を決定する上で有用であるとともに、農薬業界と規制機関の双方にとって非食用農薬リスク評価の支援に役立つと思われる。</p>

<p>higher numerical DT<sub>50</sub> mean values of the dietary residue compared to the DFRs. The dissipation from dietary residue studies is slower with a higher population mean compared to the mean for DFR studies for most active substances studied. A DT<sub>50</sub> value from dietary residue studies could potentially act as a conservative surrogate DT<sub>50</sub> for DFR which could be useful in determining the length of DFR studies and benefit both the agrochemical industry and the regulatory bodies in supporting non-dietary pesticide risk assessment.</p>	
--	--

Research article

**Nonclinical evaluation of abuse liability of the dual orexin receptor antagonist lemborexant**

Shoji Asakura, Motohiro Shiotani, David V. Gauvin, Atsushi Fujiwara, ... Margaret Moline

Article 105053

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p>Lemborexant is a dual orexin receptor antagonist (DORA) approved in multiple countries including the United States, Japan, Canada</p>	<p>Lemborexant は、成人の不眠症の治療薬として、米国、日本、カナダ、オーストラリアなど複数の国で承認されているデュアルオレキシン受容体拮抗薬 (DORA) です。鎮静作用を有する中枢神経系に作用する新規化合物の販売承認に必要な、lemborexant</p>



and Australia for the treatment of adults with insomnia. As required for marketing approval of new compounds with central nervous system activity with sedating effects, the abuse potential of lemborexant was assessed in accordance with regulatory guidelines, which included three nonclinical studies. These assessments comprised physical dependence and drug discrimination studies in rats and a self-administration study in rhesus monkeys. There was no evidence of withdrawal signs following abrupt drug discontinuation, indicating that lemborexant does not induce physical dependence. In the drug discrimination study, lemborexant at doses up to 1000 mg/kg administered orally did not cross-generalize to the zolpidem training stimulus, although another DORA included in the same experiment, suvorexant, showed partial generalization with zolpidem. In rhesus monkeys, lemborexant treatment did not induce any gross behavioral changes, and

の乱用可能性を規制ガイドラインに従って評価したところ、3つの非臨床試験が実施されました。本試験は、ラットにおける身体依存性試験および薬物弁別試験、アカゲザルにおける自己投与試験から構成されています。その結果、lemborexantは身体依存を引き起こさないことが確認されました。薬物弁別試験において、lemborexantは1000 mg/kgまでの用量で経口投与されたが、ゾルピデムの訓練刺激に交差汎化しなかった。しかし、同じ実験に含まれる他のDORAであるsuvorexantはゾルピデムに部分汎化を示した。アカゲザルでは、lemborexant投与による粗大な行動変化は認められず、コントロールと比較して自己投与率の増加も認められなかったことから、lemborexantには強化効果がないことが示唆された。これらの非臨床試験を総合すると、米国麻薬取締局によってスケジュール IV に指定されている lemborexant は、ヒトにおける乱用の危険性が低いという立場を支持するものです。

there was no increase in self-administration rates compared with control, indicative of a lack of reinforcing effects of lemborexant. Collectively, these nonclinical studies support the position that lemborexant, which has been placed in Schedule IV by the United States Drug Enforcement Administration, has a low risk of abuse in humans.	
--	--

## Research article

### Exploring the utility of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) as a screening approach for complex substances

R. Zaleski, M. Embry, R. McKee, L.K. Teuschler

Article 105051

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
The Threshold of Toxicological Concern (TTC) has been applied to assess chemical safety for use, particularly in the food safety area. Although the TTC was developed for application to an individual chemical structure, more recently this concept has been suggested for the assessment of combined exposures to multiple chemicals. This study	毒性学的懸念の閾値(TTC)は、特に食品安全分野において、使用する化学物質の安全性を評価するために適用されています。TTC は個々の化学物質に適用するために開発されたが、近年、複数の化学物質の複合暴露の評価にもこの考え方が提案されている。本研究では、世界保健機関(WHO)／国際化学物質安全性計画(ICCHARM)の多重化学物質複合曝露リスク評価の枠組みに従い、多重化学物質を含む組成変化する複合物質への TTC の適用可能性を評価した。その結果、TTC の閾値は、同じ物質やその最も毒性の強い成分に対して設定された規制閾値よりも低く(すなわち、より保守的)、TTC が保守的なスクリーニングプロセスの要件を満たすことが保証さ



<p>evaluated the potential for applying the TTC to a specific type of co-exposure, that of a complex substance of variable composition which contains multiple constituents, following the World Health Organization/International Programme on Chemical Safety framework for risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. The results indicated that the TTC threshold was lower (i.e., more conservative) than regulatory thresholds derived for the same substance or even its most toxic constituent, providing assurance that the TTC could meet the requirements for a conservative screening process. This case study indicates that the TTC concept can be a useful tool to screen for potential risks from complex substances, with the consideration of additional aspects such as variability in chemical constituents and their relative proportions within the substance.</p>	<p>れた。この事例から、TTC の概念は、化学成分のばらつきや物質内の相対的な割合などの追加的な側面を考慮し、複雑な物質からの潜在的なリスクをスクリーニングするための有用なツールになり得ることが示された。</p>
---	---

Research article

**Assessing biological oxidative damage induced by graphene-based**

## materials: An asset for grouping approaches using the FRAS assay

Salma Achawi, Bruno Feneon, Jérémie Pourchez, Valérie Forest

Article 105067

[Purchase PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p>Graphene-based materials (GBMs) are extremely promising and their increasing number urges scientists to conduct more and more toxicity studies. However, case-by-case approaches are rarely the best options in the earliest phases of industrial processes. Grouping can show great assets in this context: it is defined as the process of gathering substances into a common group. Oxidative stress being a major mechanism of nanotoxicity, an important grouping criterion is the surface reactivity, for which a relevant assessment is the FRAS (ferric reducing ability of the serum) assay. However, the application of the FRAS to GBMs is questioned due to their hydrophobicity. In this study, we explored the relevance and feasibility of the FRAS for grouping, working on 22 GBMs and 2 carbon</p>	<p>グラフェン系材料(GBM)は非常に有望であり、その数が増えるにつれて、科学者はますます多くの毒性研究を行うように求められている。しかし、工業プロセスの初期段階において、ケースバイケースのアプローチが最良の選択肢であることはほとんどありません。グループ化とは、物質を共通のグループにまとめることと定義され、その意味で大きな力を発揮します。酸化ストレスはナノ毒性の主要なメカニズムであり、重要なグループ化の基準は表面反応性である。この評価には、FRAS(血清第二鉄還元能)アッセイが関連する。しかし、GBMは疎水性であるため、FRASの適用には疑問がある。本研究では、22個のGBMと2個のカーボンブラックを対象に、FRASによるグループ分けの妥当性と実現可能性を検討した。その結果、わずかな調整でFRAS法はこれらの材料に完全に適応し、84%のGBMのROS産生の結果と一致して、「反応性」と「非反応性」に分類することができることがわかった。FRASは、毒性評価には適していないものの、迅速、安価、簡便という興味深い特質を備えている。したがって、FRASをグループ化プロセスの一段階として、あるいは他のアッセイの補完として、あるいは早期スクリーニングツールとして用いてGBMを研究することが推奨される。</p>

<p>blacks. We concluded that with few adjustments, the FRAS method appeared perfectly adapted to these materials and allowed a classification as “reactive” or “non-reactive” in agreement with results of ROS production for 84% of our GBMs. While not self-sufficient for toxicity assessment, the FRAS presents interesting qualities: it is fast, cheap, and simple. Therefore, we recommend studying GBMs using the FRAS as a step of a grouping process, a complement to other assays or as an early screening tool.</p>	
---	--

# Research article

## 28-Day oral (gavage) and 13-week (dietary) toxicity studies of DHA canola oil and DHA canola meal in rats

Genoveva Murillo, Thomas Horn, William D. Johnson, Susan MacIntosh

Article 105050

[Purchase PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p>Omega-3 (<math>\omega</math>3) fatty acids are a family of polyunsaturated fats. Two of the <math>\omega</math>3 long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA), eicosapentaenoic acid (EPA, <math>\omega</math>3, 20:5<math>\Delta</math>5,8,11,14,17) and</p>	<p>オメガ 3 (<math>\omega</math>3) 脂肪酸は、多価不飽和脂肪酸の一種である。<math>\omega</math>3 系長鎖多価不飽和脂肪酸 (LC-PUFA) のうち、エイコサペンタエン酸 (EPA、<math>\omega</math>3、20:5<math>\Delta</math>5、8、11、14、17) およびドコサヘキサエン酸 (DHA、<math>\omega</math>3、22:6<math>\Delta</math>4、7、10、13、16、19) は主に魚から供給されています。消費量の増加、漁獲枠の制限、その他の環境要因 (例: 重金属) により、代替供給源の必要</p>

docosahexaenoic acid (DHA,  $\omega 3$ , 22:6 $\Delta$ 4,7,10,13,16,19) are sourced primarily from fish. Higher consumption, limited fishing quotas and other environmental factors (e.g., heavy metals) have warranted a need for alternative sources. Nuseed offers a genetically engineered canola (*Brassica napus*) event,<sup>1</sup> DHA canola (OECD Unique Identifier NS-B50027-4), which has been modified to introduce a pathway for production of the  $\omega 3$  LC-PUFAs DHA and EPA from oleic acid (OA) in the seed oil. To accomplish this, genes were sourced from marine microalgae and common yeast then incorporated into canola to produce DHA canola, one of the first land-based production systems for  $\omega 3$  PUFAs. Safety was evaluated in part by conducting a repeated dose 28-day toxicity study and a dietary 13-week toxicity study using CD® IGS [CrI:CD(SD)] rats. In the 28-day study, conventional and DHA canola oil were administered orally (via gavage); no treatment-related adverse effects were observed.

性が認められています。Nuseed は、種子油中のオレイン酸(OA)から $\omega 3$  LC-PUFA である DHA および EPA を生産する経路を導入するために改変された遺伝子組み換えキャノーラ (OECD Unique Identifier NS-B50027-4)<sup>1</sup> 種を提供しています。これを達成するために、海洋微細藻類と一般的な酵母から遺伝子入手し、キャノーラに組み込んで DHA キャノーラを生産した。これは、陸上での最初の  $\omega 3$  PUFA 生産システムの 1 つである。安全性については、CD® IGS [CrI:CD(SD)] ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験および 13 週間食餌毒性試験を実施し、一部評価を行っています。28 日間試験では、従来型キャノーラ油と DHA キャノーラ油を経口投与(経管投与)しましたが、投与に伴う副作用は認められませんでした。その後、DHA キャノーラ油とミールを混餌投与した 13 週間毒性試験を実施した。臨床観察、臨床病理学、病理組織学において、副作用は認められませんでした。これらの試験は、DHA キャノーラ油およびミールの食品および飼料の安全性を支持するものである。

The 13-week toxicity study was subsequently conducted where DHA canola oil and meal were administered by dietary admixture. No adverse effects were noted in clinical observations, clinical pathology, or histopathology. These studies support the food and feed safety of DHA canola oil and meal.	
---	--

## Research article

### Levels of mercury in Moroccan breast milk and the affecting factors: CONTAMILK study

Abha Cherkani-Hassani, Meriem Slaoui, Imane Ghanname, Brahim Mojemmi, ... Nezha Mouane

Article 105065

[Purchase PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p>This study aims to evaluate the level of mercury in the breast milk of Moroccan mothers and its association with several maternal parameters and habits, and to estimate the daily intake of the newborns. Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) was used to determine the concentrations of mercury in 70 colostrum samples. Indeed, a structured questionnaire was</p>	<p>本研究は、モロッコ人母親の母乳中の水銀レベルおよびそのいくつかの母親パラメータや習慣との関連を評価し、新生児の一日摂取量を推定することを目的とする。誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)を用いて、初乳 70 検体中の水銀濃度を測定した。実際、母親の社会経済的、身体測定的パラメーター、家族内の食習慣や喫煙習慣などに関するデータを報告するために、採乳時に構造化アンケートが実施された。母乳中の水銀の中央値は 3,56 <math>\mu\text{g/L}</math> (範囲 1.64-124 <math>\mu\text{g/L}</math>) であり、99%の試料で世界保健機関が示唆する正常値 1.7 <math>\mu\text{g/L}</math> を上回った。水銀値と流産の経験、妊娠前の貧血、妊娠中のビタミン・ミネラルの補給、穀類の摂取頻度、口紅の使用との間に有意な関連がみられた。また、1 日の推定摂取量は、新生児の 30%において、世界保健機関および欧州食品安全機</p>

<p>administered during milk collection to report data concerning the maternal socioeconomic and anthropometric parameters, as well as dietary habits and smoking habits in the family, etc. The median of mercury in breast milk was 3,56 µg/L (range 1.64–124 µg/L) and exceeded normal levels of 1.7 µg/l, suggested by the World health organization in 99% of milk samples. Significant associations were found between mercury levels and the occurrence of previous miscarriages, anemia before pregnancy and vitamin &amp; mineral supplementation during pregnancy, as well the frequency of consumption of cereals and the use of lipstick. The estimated daily intake was higher than the tolerable daily intake of the World health organization and the European food safety authority in 30% of newborns. These results need to be confirmed by multicenter studies to investigate the levels of mercury in the breast milk of the Moroccan population.</p>	<p>関が定める 1 日の耐容摂取量を超えていた。これらの結果は、モロッコの人々の母乳中の水銀レベルを調査するための多施設共同研究によって確認する必要がある。</p>
--	---



## Research article

### Opportunities and challenges related to saturation of toxicokinetic processes: Implications for risk assessment

Yu-Mei Tan, Hugh A. Barton, Alan Boobis, Rachel Brunner, ... Michelle Embry

Article 105070

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p>Top dose selection for repeated dose animal studies has generally focused on identification of apical endpoints, use of the limit dose, or determination of a maximum tolerated dose (MTD). The intent is to optimize the ability of toxicity tests performed in a small number of animals to detect effects for hazard identification. An alternative approach, the kinetically derived maximum dose (KMD), has been proposed as a mechanism to integrate toxicokinetic (TK) data into the dose selection process. The approach refers to the dose above which the systemic exposures depart from being proportional to external doses. This non-linear external-internal dose relationship arises from saturation or limitation of TK process(es), such as</p>	<p>反復投与動物試験における最高用量の選択は、一般に、先端エンドポイントの同定、限界用量の使用、または最大耐容量(MTD)の決定に重点が置かれてきた。その目的は、少数の動物で実施される毒性試験で、ハザード同定のための影響を検出する能力を最適化することである。投与量選択プロセスにトキシコキネティクス(TK)データを統合するメカニズムとして、別のアプローチである動力的誘導最大投与量(KMD)が提案されている。このアプローチは、全身被ばくが外部被ばく量に比例することから外れる線量を指す。この非線形の外部被ばく量と内部被ばく量の関係は、吸収や代謝などのTKプロセスの飽和や制限に起因する。環境化学物質への曝露から生じるヒトの健康リスクを評価する場合、毒性学的反応が起こりうる部位での化学物質の量を決定するため、TK情報の重要性は広く認識されている。しかし、KMDの概念の妥当性や適用については、科学界や規制当局の間でも様々な意見や解釈がある。健康・環境科学研究所(HESI)が主導するマルチステークホルダーワーキンググループは、影響を受けるステークホルダーがこのテーマに関連する一般的に提起される科学的・技術的問題に取り組む機会を提供し、より具体的には、反復投与動物試験のデザインおよび投与量選択に情報を提供するために、証拠の重み付けアプローチを推奨するために結成されました。投与量選択のためのTKデータの使用に関して一般的に提起される課題について議論し、推奨事項を提示するとともに、</p>

absorption or metabolism. The importance of TK information is widely acknowledged when assessing human health risks arising from exposures to environmental chemicals, as TK determines the amount of chemical at potential sites of toxicological responses. However, there have been differing opinions and interpretations within the scientific and regulatory communities related to the validity and application of the KMD concept. A multi-stakeholder working group, led by the Health and Environmental Sciences Institute (HESI), was formed to provide an opportunity for impacted stakeholders to address commonly raised scientific and technical issues related to this topic and, more specifically, a weight of evidence approach is recommended to inform design and dose selection for repeated dose animal studies. Commonly raised challenges related to the use of TK data for dose selection are discussed, recommendations are provided, and illustrative

これらの課題に対処するため、あるいは誤解に反論するための例示的な事例を提供しています。

case examples are provided to address these challenges or refute misconceptions.	
--	--

## Research article

### **Incorporating human exposure information in a weight of evidence approach to inform design of repeated dose animal studies**

Kelly Lowe, Jeffrey Dawson, Katherine Phillips, Jeffrey Minucci, ... Yu-Mei Tan

Article 105073

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
Human health risks from chronic exposures to environmental chemicals are typically estimated from potential human exposure estimates and dose-response data obtained from repeated-dose animal toxicity studies. Various criteria are available for selecting the top (highest) dose used in these animal studies. For example, toxicokinetic (TK) and toxicological data provided by shorter-term or dose range finding studies can be evaluated in a weight of evidence approach to provide insight into the dose range that would provide dose-response data that are relevant to human exposures. However, there are concerns that a top dose resulting from	環境化学物質の慢性的な曝露によるヒトの健康リスクは、通常、ヒトの潜在的な曝露量推定値と反復投与動物毒性試験で得られた用量反応データから推定される。このような動物実験で使用されるトップ（最高）用量を選択するために、様々な基準が利用可能である。例えば、短期間の試験や用量範囲設定試験で得られたトキシコキネティック（TK）および毒性学的データを証拠の重み付けで評価することにより、ヒトへの曝露に関連した用量反応データを提供する用量範囲についての知見を得ることができる。しかし、TK データを考慮した結果得られるトップ用量は、限界用量や最大耐量といった他の基準と比較して低すぎるのではないかと懸念がある。この論文では、1)ヒトの被曝量を予測するために利用できるリソースと方法、それに伴う不確実性と変動性、2)ヒトの被曝量の予測値と反復投与動物試験で用いられた用量レベルとの間のマージンについて議論することにより、ヒトの被曝に関するいくつかの懸念に対処している。データが豊富な化学物質からデータの乏しい化学物質まで、一連のケーススタディを紹介し、環境化学物質によるヒトの予想曝露量は、NOAEL/LOAEL（最高用量の保守的な代用として使用）がある場合、通常、無観察有害事象レベル/最低観察有害事象レベルより数十倍低いことを実証している。これらのケーススタディの

the consideration of TK data may be too low compared to other criteria, such as the limit dose or the maximum tolerated dose. In this paper, we address several concerns related to human exposures by discussing 1) the resources and methods available to predict human exposure levels and the associated uncertainty and variability, and 2) the margin between predicted human exposure levels and the dose levels used in repeated-dose animal studies. A series of case studies, ranging from data-rich to data-poor chemicals, are presented to demonstrate that expected human exposures to environmental chemicals are typically orders of magnitude lower than no-observed-adverse-effect levels/lowest-observed-adverse-effect levels (NOAELs/LOAELs) when available (used as conservative surrogates for top doses). The results of these case studies support that a top dose based, in part, on TK data is typically orders of magnitude higher than

結果は、TK データに部分的に基づくトップ用量は、通常、予想されるヒトの曝露レベルよりも数桁高いことを裏付けている。

expected human exposure levels.	
---------------------------------	--

## Research article

### Potential implications of new information concerning manganese Ohio community health effects studies

Lisa A. Bailey, Steven R. Boomhower

Article 105069

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
Several epidemiology studies have been conducted in Ohio communities where industrial facilities with manganese emissions are located. New information not addressed in the published papers for this research has been disclosed by U.S. federal agencies pursuant to the Freedom of Information Act. This paper describes the newly available information, presents statistical analyses of the new summary data, and explores how this information potentially impacts the conclusions of the published research. Based on a statistical analysis of the newly available data, we found very few, and no consistent, statistical differences for various illnesses, self-reported symptoms, and neuropsychological/neuromotor test results between one	マンガンを排出する産業施設があるオハイオ州の地域社会で、いくつかの疫学調査が実施されています。この研究の発表論文で扱われていない新しい情報が、情報公開法に従って米国連邦機関によって開示された。この論文では、新たに入手した情報を説明し、新しい要約データの統計分析を行い、この情報が公表された研究の結論にどのような影響を与える可能性があるかを探っている。新たに入手したデータの統計的分析に基づき、初期研究の一部であるマンガン排出源のある1つの地域と対照となる町の間で、様々な病気、自己報告による症状、神経心理学的・神経運動学的検査結果について、ほとんど、そして一貫した統計的差異がないことが判明した。さらに、マンガン排出の可能性のある2つの地域社会からのデータを組み合わせた場合、総浮遊粒子状マンガ空気濃度の分布は、より生物学的に関連性の高い呼吸性マンガ空気濃度の分布と関連しないことを突き止めたのです。これらの結果は、特にマンガンに関連する規制基準値に影響を与えるべき研究かどうかを判断する上で重要である。発表された研究に関連する健康影響データセットをすべて利用できるようにし、この論文で明らかになった問題に対処するために再評価することを推奨する。

community with a manganese emission source and a control town that were part of the initial research. Further, we determined that the distribution of total suspended particulate manganese air concentrations did not correlate with the distribution of the more biologically relevant respirable manganese concentrations when data from two communities with potential manganese emissions were combined. These results are important, particularly in determining whether the studies should influence regulatory reference values related to manganese. We recommend that the full health effects data set associated with the published research be made available and re-evaluated to address the issues identified in this paper.

Research articleAbstract only

**A 90-day subchronic toxicity study of Myrrh in F344 rats**

Tatsuya Mitsumoto, Yuji Ishii, Moeka Namiki, Kenji Nakamura, ... Kumiko Ogawa

Article 105076

[Purchase PDF](#)

Original	DeepL Translation
Myrrh is a flavoring agent and food additive. Here, we	ミルラは香料、食品添加物である。ここでは、F344 ラットの雌雄にミルラを 5,000、15,000 および 50,000



<p>performed a subchronic toxicity study of Myrrh in male and female F344 rats by feeding at 5,000, 15,000 and 50,000 ppm for 90 days. No deaths or clinical signs were observed. Suppression of body weight gain was observed from the early phase of administration in both males and females in the 50,000 ppm group. Because there were no obvious changes in food intake in any of the Myrrh groups compared with the control group, suppression of body weight gain was considered an adverse effect of Myrrh. Hematology and serum biochemistry parameters with significant changes observed in the Myrrh groups were considered to have no toxicological significance. We observed a significant increase in relative kidney weight in male rats treated with 50,000 ppm Myrrh; this effect was considered to be related to the appearance of hyaline droplets in the epithelium of the proximal tubules histopathologically observed in this group. Immunohistochemical</p>	<p>ppm で 90 日間与えて亜慢性毒性試験を行った。死亡や臨床症状は観察されなかった。体重増加の抑制は、50,000ppm 投与群の雄雌ともに投与初期から観察された。いずれの群も対照群と比較して明らかな摂餌量の変化がなかったことから、体重増加抑制はミルラの副作用と考えられた。ミルラ群で有意な変化が観察された血液および血清生化学パラメータは、毒性学的な意義はないと判断された。ミルラを 50,000ppm 投与した雄ラットでは、腎臓の相対重量が有意に増加した。この影響は、このグループで病理組織学的に観察された近位尿細管の上皮にヒアルロン酸滴が出現することと関連していると思われた。抗 <math>\alpha 2u</math>-グロブリン抗体による免疫組織化学的染色から、これらのヒアルロン酸滴は <math>\alpha 2u</math>-グロブリン沈着以外の要因によるものであることが示唆された。したがって、ミルラの無観察副作用レベルは 15,000 ppm (男性: 0.85 g/kg/day、女性: 0.95 g/kg/day) と決定された。</p>
--	---

staining with anti- $\alpha_{2u}$ -globulin antibodies suggested that these hyaline droplets were caused by factors other than  $\alpha_{2u}$ -globulin deposition. Thus, the no-observed-adverse-effect level of Myrrh was determined to be 15,000 ppm (males: 0.85 g/kg/day, females: 0.95 g/kg/day).

## Research article

### Threshold of Toxicological Concern: Extending the chemical space by inclusion of a highly curated dataset for organosilicon compounds

Barbara G. Schmitt, Elke Jensen, Michael C. Laufersweiler, Jane L. Rose

Article 105074

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p>The Threshold of Toxicological Concern (TTC) for non-genotoxic substances, a risk assessment tool to establish safe exposure levels for chemicals with insufficient toxicological data, is based on the 5th percentile of cumulated distributions of Point of Departures in a high amount of repeat-dose, developmental and reproductive toxicity studies, grouped by Cramer Classes. The lack of organosilicon compounds in this dataset has resulted in regulatory</p>	<p>毒性データが十分でない化学物質の安全な曝露レベルを設定するためのリスク評価ツールである非遺伝毒性物質の毒性懸念閾値(TTC)は、大量の反復投与、発生・生殖毒性試験における出発点の累積分布の5%値を基に、Cramer Classes でグループ化したものである。このデータセットには有機ケイ素化合物が含まれていないため、この化学物質に対する TTC コンセプトの適用性について規制当局が懸念している。我々は、Munro と COSMOS TTC の発表に類似した試験評価と出発点の導出のための基準を用いて、既存の TTC データセットに含めるために71の有機ケイ素物質について、科学的に確実に公開されている経口反復投与試験と DART 試験を収集しました。このデータセットの5%値は、Munro が報告した Cramer Class III 化合物の5%値(ケイ素含有物質のデフォルト値)よりも13倍高い値であった。Munro による Cramer クラス III 化合物の既存の TTC (1.5</p>

<p>concerns over the applicability of the TTC concept for this chemistry. We collected publicly available, scientifically robust oral repeat-dose and DART studies for 71 organosilicon substances for inclusion in the existing TTC dataset, using criteria for evaluation of studies and derivation of points of departure analogous to the Munro and COSMOS TTC publications. The resulting 5th percentile of this dataset was 13-fold higher than the 5th percentile for Cramer Class III compounds reported by Munro (which is the default for silicon-containing substances). Both the existing TTC for Cramer Class III compounds from Munro (1.5 <math>\mu\text{g/kg bw/day}</math>) and the COSMOS TTC (2.3 <math>\mu\text{g/kg bw/day}</math>), recommended by the SCCS for cosmetics-related substances, provide a conservative and sufficiently protective approach for this class of chemistry.</p>	<p><math>\mu\text{g/kg bw/day}</math>)とSCCSが化粧品関連物質に推奨するCOSMOS TTC (2.3 <math>\mu\text{g/kg bw/day}</math>)は共に、このクラスの化学物質に対して保守的で十分に保護するアプローチを提供するものである。</p>
--	--

Research article

**A reproductive and developmental toxicity screening study of 1,3-**

butadiene in Sprague-Dawley rats

M. Sue Marty, Neeraja Erraguntla, Colin North, Wade T. Barranco, ... Robert Budinsky  
Article 105066

Purchase PDF

Original	DeepL Translation
<p>1,3 Butadiene (BD) is an industrial intermediate used primarily in product manufacturing with the greatest exposure potential via inhalation. BD was evaluated for reproductive and developmental effects in a Good Laboratory Practice (GLP)-compliant, extended OECD 421 guideline study (completed 2003). Twelve-week old rats (12/sex/dose) were exposed via whole-body inhalation to BD vapor (0, 300, 1500, 6000 ppm) for 6 h/day, 7 days/week, starting 14 days prior to mating through the day prior to euthanasia (total exposures: 83–84 days for Fo males 60–70 days for Fo females). Select F1 offspring (1/sex/litter) were dosed 7 days (postnatal days 21–27 or 28–34), then necropsied. At 1500 and 6000 ppm, treatment-related facial soiling was seen in Fo males and females with decreased</p>	<p>1,3 ブタジエン (BD) は、主に製品製造に使用される工業用中間体であり、吸入による暴露の可能性が最も高いとされています。BD は、GLP (Good Laboratory Practice) に準拠した OECD 421 ガイドラインの拡張試験において、生殖・発達への影響を評価した (2003 年終了)。12 週齢のラット (12/sex/dose) に、BD 蒸気 (0、300、1500、6000ppm) を 6 時間/日、7 日/週、交配 14 日前から安楽死前日まで全身吸入暴露した (総暴露期間: F0 雄 83~84 日間、F0 雌 60~70 日間)。選択した F1 子 (1/sex/litter) に 7 日間 (生後 21-27 日または 28-34 日) 投与した後、剖検した。1500 ppm と 6000 ppm では、F0 の雄と雌に処理に関連した顔の汚れが見られ、F0 の雄では体重と体格の減少が見られた。F1 雌雄は 1500 ppm と 6000 ppm で同様の影響を受けた。重要なことは、F0 世代では、マウスで敏感な反応である精子生産の変化、精巣への影響、卵巣の萎縮が見られなかったことである。1500 ppm では体重・体格の減少および顔の汚れにより、有害事象の観察不能レベル (NOAEL) は 300 ppm であり、6000 ppm では生殖および発育エンドポイントに関する NOAEL となる。この研究は、ラットとマウスにおける BD の生殖毒性に関する証拠の重み付けに貢献するものである。</p>

body weights/gains in Fo males. F1 males and females exhibited similar effects at 1500 and 6000 ppm. Importantly, the Fo generation had no evidence of altered sperm production, testicular effects, or ovarian atrophy, which were sensitive responses in mice. The no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) is 300 ppm due to decreased body weight/gain and facial soiling at 1500 ppm, whereas 6000 ppm serves as a NOAEL for reproductive and developmental endpoints. This study contributes to the weight-of-evidence of differential BD reproductive toxicity in rats and mice.	
---	--

## Review article

### Nonclinical safety assessment of engineered T cell therapies

Herve Lebrech, Curtis C. Maier, Kazushige Maki, Rafael Ponce, ... Shon Green

Article 105064

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
Over the last decade, immunotherapy has established itself as an important novel approach in the treatment of cancer, resulting in a growing	この 10 年間で、免疫療法はがん治療における重要な新規アプローチとして確立され、その結果、がん治療における重要性はますます高まっています。キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法や T 細胞受容体 (TCR) T 細胞療法などの人工 T 細胞療法は、いくつかの血液腫瘍に顕著な効果を示す製品の開発を可

importance in oncology. Engineered T cell therapies, namely chimeric antigen receptor (CAR) T cells and T cell receptor (TCR) T cell therapies, are platform technologies that have enabled the development of products with remarkable efficacy in several hematological malignancies and are thus the focus of intense research and development activity. While engineered T cell therapies offer promise in addressing currently intractable cancers, they also present unique challenges, including their nonclinical safety assessment. A workshop organized by HESI and the US Food and Drug Administration (FDA) was held to provide an interdisciplinary forum for representatives of industry, academia and regulatory authorities to share information and debate on current practices for the nonclinical safety evaluation of engineered T cell therapies. This manuscript leverages what was discussed at this workshop to provide an overview of the current

能にしたプラットフォーム技術であり、それゆえ研究開発活動が活発に行われています。人工T細胞療法は、現在難治性のがんに対する治療法として期待される一方、非臨床での安全性評価など、独自の課題も抱えています。HESIと米国食品医薬品局(FDA)が主催したワークショップは、産学官の代表者が情報を共有し、人工T細胞療法の非臨床安全性評価に関する現在の実践について議論するための学際的なフォーラムを提供するために開催された。この原稿では、このワークショップで議論された内容を活用して、これらの治療法の開発において現在重要な非臨床安全性評価の検討事項(サイトカイン放出症候群、神経毒性、腫瘍上/腫瘍外毒性、オフターゲット効果、遺伝子編集またはベクター統合に伴うゲノム損傷)の概要を説明する。また、ハザード同定やリスクアセスメントに用いられるアプローチについても言及し、そのような側面における規制の観点も提供している。



important nonclinical safety assessment considerations for the development of these therapeutic modalities (cytokine release syndrome, neurotoxicity, on-target/off-tumor toxicities, off-target effects, gene editing or vector integration-associated genomic injury). The manuscript also discusses approaches used for hazard identification or risk assessment and provides a regulatory perspective on such aspects.	
--	--

# Review article

## Minimum reporting standards based on a comprehensive review of the zebrafish embryo teratogenicity assay

Carolina Di Paolo, Sebastian Hoffmann, Hilda Witters, Juan-Carlos Carrillo

Article 105054

[Purchase PDF](#)

Original	DeepL Translation
Reproductive toxicity chemical safety assessment involves extensive use of vertebrate animals for regulatory testing purposes. Although alternative methods such as the zebrafish embryo teratogenicity assay (identified in the present manuscript by the acronym ZETA) are promising for replacing tests with mammals,	生殖毒性化学物質の安全性評価では、規制当局の試験目的に脊椎動物が多用されている。ゼブラフィッシュ胚催奇形性試験(ZETA)のような代替法は、哺乳動物による試験に取って代わる有望な方法であるが、規制当局の適用には、標準化の欠如と不完全なバリデーションという課題がある。この状況を改善するために、ZETA の標準化とバリデーションに関する文献を包括的にレビューした。また、催奇形性評価の代替法としての ZETA の適用性に関して、利用可能な ZETA プロトコルの ギャップと必要な進歩について評価し、議論した。レビュー結

challenges to regulatory application involve lack of standardization and incomplete validation. To identify key protocol aspects and ultimately support improving this situation, a comprehensive review of the literature on the level of harmonization/standardization and validation status of the ZETA has been conducted. The gaps and needed advances of the available ZETA protocols were evaluated and discussed with respect to its applicability as an alternative approach for teratogenicity assessment. Based on the review outcomes, a set of minimum reporting standards for the experimental protocol is proposed. Together with other initiatives towards implementation of alternative approaches at the screening and regulatory levels, the application of minimum reporting requirements is anticipated to support future method standardization and validation, as well as identifying potential improvement aspects. Present findings are expected to ultimately support advancing the ongoing validation

果に基づき、実験プロトコルに関する一連の最小限の報告基準が提案されている。スクリーニングおよび規制レベルでの代替アプローチの実施に向けた他のイニシアチブとともに、最小限の報告要件の適用は、潜在的な改善点を特定すると同時に、将来の方法の標準化および検証を支援することが期待される。本結果は、ZETA の規制当局への承認に向けた現在進行中のバリデーション活動の推進を最終的に支援するものと期待される。

initiatives towards the regulatory acceptance of the ZETA.	
--	--

## Review article

### Conceptual model for the evaluation of attractiveness, addictiveness and toxicity of tobacco and related products: The example of JUUL e-cigarettes

Yvonne Staal, Anne Havermans, Lotte van Nierop, Wouter Visser, ... Reinskje Talhout

Article 105077

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p>Many new tobacco and related products (nTRP) have emerged on the market, with unknown health risks. Here, we present a conceptual model containing the factors and relations between them that contribute to the nTRP's health effects. Factors that determine attractiveness, addictiveness and toxicity of nTRP were defined based on previous assessments, literature, and expert discussions. Our model will aid in identifying key risk factors contributing to increased risk of adverse health effects for a product in a qualitative manner. Additionally, it can gauge attractiveness for specific user groups, as a determinant for</p>	<p>多くの新しいタバコおよび関連製品 (nTRP) が市場に出てきており、その健康リスクは未知数である。ここでは、nTRP の健康影響に寄与する因子とそれらの間の関係を含む概念モデルを提示する。nTRP の魅力、中毒性、毒性を決定する因子を、これまでの評価、文献、専門家の議論に基づいて定義した。このモデルは、製品の健康影響リスク上昇に寄与する主要なリスク因子を定性的に特定するのに役立ちます。さらに、人口普及率の決定要因として、特定のユーザーグループにとっての魅力を評価することができます。このモデルは、情報公開や製品規制のために注意を要する nTRP の側面を特定するために使用することができます。例として、米国で人気のある電子タバコ JUUL に適用してみました。JUUL の懸念される側面は、魅力的で目立たない形状、使いやすいプレフィルドポッド、フレーバー、高いエアロゾルニコチン濃度、遊離型ニコチンの代わりにニコチン塩を含むリキッドなどです。中毒性、特に魅力は十分に高く、使用とそれによる曝露に寄与するため、人々の健康に大きな潜在的影響を与える可能性がある。製品およびその使用は時間とともに変化する可能性があるため、市場調査とモニタリングが重要である。</p>

population prevalence of use. Our model can be used to identify aspects of nTRP that require attention for public information or product regulation. As an example, we applied this to JUUL, a popular e-cigarette in the US. Aspects of concern for JUUL are its attractive and discrete shape, user-friendly prefilled pods, flavors, high aerosol nicotine levels, and liquids containing nicotine salts instead of free-based nicotine. The addictiveness and especially attractiveness are sufficiently high to have a large potential impact on population health due to its contribution to use and hence exposure. Products and their use can change over time; therefore market research and monitoring are crucial.

## Research article

### **A systematic assessment of the epidemiologic literature regarding an association between acetaminophen exposure and cancer**

Rachel Weinstein, Amisha M. Parikh-Das, Raymark Salonga, Martijn Schuemie, ... Jesse A. Berlin

Article 105043

[Download PDF](#)

Original

DeepL Translation

Introduced in the 1950s, acetaminophen is one of the most widely used antipyretics and analgesics worldwide. In 1999, the International Agency for Research on Cancer (IARC) reviewed the epidemiologic studies of acetaminophen and the data were judged to be “inadequate” to conclude that it is carcinogenic. In 2019 the California Office of Environmental Health Hazard Assessment initiated a review process on the carcinogenic hazard potential of acetaminophen. To inform this review process, the authors performed a comprehensive literature search and identified 136 epidemiologic studies, which for most cancer types suggest no alteration in risk associated with acetaminophen use. For 3 cancer types, renal cell, liver, and some forms of lymphohematopoietic, some studies suggest an increased risk; however, multiple factors unique to acetaminophen need to be considered to determine if these results are real and

1950 年代に発売されたアセトアミノフェンは、世界で最も広く使用されている解熱・鎮痛剤の一つです。1999 年に国際がん研究機関 (IARC) がアセトアミノフェンの疫学研究をレビューし、発がん性を結論づけるにはデータが「不十分」であると判断されたため、アセトアミノフェンは発がん性があるとされました。2019 年、カリフォルニア州環境健康有害性評価局は、アセトアミノフェンの発がん性有害性の可能性について検討プロセスを開始した。このレビュープロセスのために、著者らは包括的な文献検索を行い、136 件の疫学研究を特定し、ほとんどのがん種について、アセトアミノフェンの使用に伴うリスクの変化がないことを示唆しました。腎細胞がん、肝臓がん、一部の造血器がんという 3 つのがん種については、リスクの上昇を示唆する研究もありましたが、これらの結果が現実的で臨床的に意味があるかどうかを判断するには、アセトアミノフェンに特有の複数の因子を考慮する必要があります。本書の目的は、アセトアミノフェンを評価する際の固有の課題である、複数の疾患状態での幅広い集団的使用、曝露量測定の課題、protopathic bias、channeling bias、および recall bias を考慮した枠組みを用いて、これらの疫学研究の結果を分析することにある。この枠組みで評価した場合、データはアセトアミノフェンの使用とがんとの因果関係を支持するものではありません。

clinically meaningful. The objective of this publication is to analyze the results of these epidemiologic studies using a framework that accounts for the inherent challenge of evaluating acetaminophen, including, broad population-wide use in multiple disease states, challenges with exposure measurement, protopathic bias, channeling bias, and recall bias. When evaluated using this framework, the data do not support a causal association between acetaminophen use and cancer.	
--	--

Research article

**A hypothetical skin sensitisation next generation risk assessment for coumarin in cosmetic products**

G. Reynolds, J. Reynolds, N. Gilmour, R. Cubberley, ... M.T. Baltazar

Article 105075

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
Next generation Risk Assessment (NGRA) is an exposure-led, hypothesis-driven approach which integrates new approach methodologies (NAMs) to assure safety without generating animal data. This hypothetical skin allergy risk	次世代リスクアセスメント(NGRA)は、動物実験を行わずに安全性を確保するために、新しいアプローチ手法(NAM)を統合した暴露主導の仮説駆動型アプローチである。0.1%クマリンを含むフェイスクリームと1%クマリンを含むデオドラントという2つの消費者製品の皮膚アレルギーリスク評価を仮定し、当社の皮膚アレルギーリスク評価(SARA)モデルを組み込んだ皮膚アレルギーNGRA フレームワークの適用例を示している。SARA は、ベイズ統計を使用して、NAM と



assessment of two consumer products – face cream containing 0.1% coumarin and deodorant containing 1% coumarin – demonstrates the application of our skin allergy NGRA framework which incorporates our Skin Allergy Risk Assessment (SARA) Model. SARA uses Bayesian statistics to provide a human relevant point of departure and risk metric for a given chemical exposure based upon input data that can include both NAMs and historical *in vivo* studies. Regardless of whether NAM or *in vivo* inputs were used, the model predicted that the face cream and deodorant exposures were low and high risk respectively. Using only NAM data resulted in a minor underestimation of risk relative to *in vivo*. Coumarin is a predicted pro-hapten and consequently, when applying this mechanistic understanding to the selection of NAMs the discordance in relative risk could be minimized. This case study demonstrates how integrating a computational model and generating bespoke NAM data

過去の *in vivo* 研究の両方を含む入力データに基づき、与えられた化学物質曝露に対するヒトに関連する出発点とリスク指標を提供します。NAM と *in vivo* のどちらの入力データを使用しても、モデルは、フェイスクリームとデオドラントの曝露がそれぞれ低リスクと高リスクであると予測しました。NAM データのみを使用した場合、*in vivo* と比較してリスクが若干過小評価される結果となった。クマリンはプロハプテンであると予測されるため、この機構的理解を NAM の選択に適用すれば、相対的リスクの不一致を最小化することができるかもしれません。このケーススタディは、計算モデルを統合し、証拠の重み付けの枠組みの中でオーダーメイドの NAM データを作成することで、安全性の意思決定においていかに信頼性を高めることができるかを実証しています。

in a weight of evidence framework can build confidence in safety decision making.	
---	--

## Research article

### **The SCCS Notes of Guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 11th revision, 30–31 March 2021, SCCS/1628/21**

Ulrike Bernauer, Laurent Bodin, Qasim Chaudhry, Pieter Jan Coenraads, ... Natalie von Goetz

Article 105052

[Download PDF](#)

Original	DeepL Translation
<p>The “SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation, 11 th Revision” (SCCS/1628/21) contains relevant and updated information on the different aspects of testing and safety evaluation of cosmetic substances in Europe. The emphasis is on cosmetic ingredients for which a concern has been expressed for human health. Indirectly, the Guidance also provides some advice on the safety of finished products. A general aim is to improve harmonised compliance with the current cosmetic EU legislation, Regulation (EC) No</p>	<p>SCCS Notes of Guidance for Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation, 11 th Revision" (SCCS/1628/21) には、欧州における化粧品原料の試験と安全性評価のさまざまな側面に関する、適切かつ最新の情報が記載されています。人の健康への懸念が表明されている化粧品原料に重点を置いています。また、間接的に、最終製品の安全性に関するアドバイスも提供しています。一般的な目的は、現行の化粧品に関する EU 法、規則(EC) No 1223/2009 の調和された遵守を改善することであり、動物実験とマーケティングの禁止は 2013 年以降に全面的に適用される予定である。つまり、ヨーロッパでは、化粧品を目的とした成分や最終製品の in vivo 試験は一切認められていません。このため、SCCS は、代替法の開発およびバリデーション(New Approach Methodology: NAM)の進捗を注視しています。SCCS ノートオブガイダンス "は、特に NAM の使用に関する経時的な進歩や経験を取り入れるために定期的に改訂され、前回の改訂(SCCS/1602/18)以降に利用可能となった新しい手法やデータが今回の改訂(11th)の基礎となりました。</p>

1223/2009, for which animal testing and marketing bans fully apply from 2013 onwards. This means that no *in vivo* testing of ingredients or finished products is allowed in Europe for the purpose of cosmetics. For this reason, the SCCS has closely followed the progress made in regard to the development and validation of alternative replacement methods, also referred to as new approach methodology (NAM). The “SCCS Notes of Guidance” are regularly revised and updated in order to incorporate progress made and experience gained over time, in particular on the use of NAMs, and the new methods and data that became available since previous revision (SCCS/1602/18) formed the basis of the current (11 th) Revision.